

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-80031

(43) 公開日 平成11年(1999) 3月23日

(51) Int.Cl.<sup>6</sup>

識別記号

F I

A 6 1 K 47/46

A 6 1 K 47/46

N

9/06

9/06

G

31/17

31/17

31/405

A B E

31/405

A B E

31/415

A D Z

31/415

A D Z

審査請求 未請求 請求項の数5 O L (全 10 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平10-7487

(22) 出願日 平成10年(1998) 1月19日

(31) 優先権主張番号 特願平9-188289

(32) 優先日 平 9 (1997) 7月14日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002174

積水化学工業株式会社

大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号

(72) 発明者 渡部 光朗

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

(72) 発明者 清水 達丈

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

(72) 発明者 松田 正則

大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 外用剤及び経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法

(57) 【要約】

【課題】 薬物の経皮又は経粘膜吸収性が増進され、かつ安全性の高い外用剤、及び薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法を提供する。

【解決手段】 薬物（例、サリチル酸）及びスクラブ（例、アonzの内果皮粉砕物）が配合された外用剤。薬物が抗真菌剤（例、硝酸ミコナゾール）、局所麻酔剤（例、4-アミノ安息香酸エチル）、消炎鎮痛剤（例、インドメタシン）又は尿素である上記の外用剤。剤型としては、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、乳剤、粉剤又は泡剤が好ましい。薬物を含有する基剤中にスクラブを配合することにより、薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】薬物及びスクラブが配合された外用剤。

【請求項2】薬物が抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素である請求項1記載の外用剤。

【請求項3】上記外用剤の剤型が、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、乳剤、粉剤又は泡剤である請求項1又は2記載の外用剤。

【請求項4】薬物を含有する基剤中にスクラブを配合することにより、薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法。

【請求項5】薬物が抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素である請求項4記載の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、外用剤に関し、詳しくはスクラブを配合することにより、薬物の経皮又は経粘膜吸収性が増進された外用剤、及び経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法に関する。

【0002】

【従来の技術】薬物を経皮的に投与する場合、角質層がバリアとなり薬物の経皮吸収の妨げとなる。特に角質層の厚い部分や角質の増生が顕著な疾患皮膚においては、効果的な経皮投与は困難である。そのため、十分な治療効果を得られない場合が多い。例えば、角質層の厚い足趾における真菌等の寄生性皮膚疾患、例えば白癬では十分な治療効果を得られない場合が多い。そこで薬効発現に十分な量を投与する方法としては、薬物濃度を高めたり、界面活性剤等の経皮吸収促進剤を添加することなどが行なわれている。しかしながら、薬物の濃度を高めると、局所での薬物の蓄積や刺激性の発現のおそれがある。また経皮吸収促進剤を用いても、皮膚刺激を誘発する危険性が知られている。このため、薬物の濃度を高めたり、経皮吸収促進剤を用いることなく、経皮又は経粘膜的な薬物の吸収性を増進させ、治療効果を向上させる方法の開発が望まれている。

【0003】一方、化粧品、外用剤にスクラブを配合することが知られている（例えば、特開平2-85206号公報、特開平6-271427号公報等）。しかしながらその効果は、皮膚洗浄効果や局所のマッサージ効果を期待するもので、外用剤としてもエモリエントクリームが記載されているだけであり、例えば、抗真菌剤、局所麻酔剤もしくは消炎鎮痛剤を含む薬物、又は尿素の経皮吸収性に関する提案はなされていなかった。

【0004】また、従来、皮膚の痒みや痛みに対しては、局所麻酔剤を含有した製剤が多く用いられている（石田尚志ら、腎と透析、36巻、1135～1139頁、1994年）。しかしながら、局所麻酔剤の副作用として、蕁麻疹、浮腫、発疹、掻痒などがあるため（第13改正日本薬局方解説書（廣川書店））、治療におい

てはこれらの副作用を軽減し、効果をさらに上げるために、低用量の局所麻酔剤の使用で十分な治療効果を有する鎮痒鎮痛外用剤が望まれていた。

【0005】また、従来、尿素を含有する外用剤は、皮膚の乾燥を改善、治療する効果があることは公知であるが、その濃度が高いために皮膚刺激を誘発する危険性が知られている。そこで、尿素の濃度を高めることなく、治療効果を向上させる方法の開発が望まれていた。

【0006】

10 【発明が解決しようとする課題】本発明は上記問題点を解決するものであり、その目的は、薬物の経皮又は経粘膜吸収性が増進され、かつ安全性の高い外用剤、及び薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法を提供することである。

【0007】

【課題を解決するための手段】請求項1記載の外用剤は、薬物及びスクラブが配合される。請求項2記載の外用剤は、薬物が抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素である請求項1記載の外用剤である。請求項3記載の外用剤は、上記外用剤の剤型が、軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、乳剤、粉剤又は泡剤である請求項1又は2記載の外用剤である。請求項4記載の薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法は、薬物を含有する基剤中にスクラブを配合する。請求項5記載の薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法は、薬物が抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素である請求項4記載の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法である。

【0008】以下、本発明を詳しく説明する。本発明の外用剤は、薬物及びスクラブが配合される。

30 【0009】上記スクラブとしては、皮膚の角質層あるいは粘膜を剥離したり、微小な傷をつける粒子状物であり、例えば、アズノの内果皮、アーモンドの種皮、ゴマの種子等の植物の内果皮や種子、カニ等の節足動物の甲羅、卵の殻、動物の骨の粉碎物、貝殻や珊瑚の粉碎物など、ナイロン、ポリエチレン、ポリエステル、スチレン・アクリル共重合体、エポキシ樹脂等の合成樹脂の粉末、シリカ粉末、ラテックス粒子、塩化ナトリウム結晶、常温で固体の脂質の微粉末などが挙げられるが、これらに限定されるものではなく、従来スクラブとして用いられるいずれも使用可能である。上記スクラブの粒径は、特に限定されないが、小さくなると角質層あるいは粘膜を剥離したり微小な傷をつける作用が少なくなるため経皮吸収効果が不十分となり、大きくなると外用剤中のスクラブの均一性が保たれないので、10～1000 μmが好ましい。また同様に外用剤中のスクラブの量は、少なくなると角質層あるいは粘膜を剥離したり微小な傷をつける作用が少なくなるため経皮吸収効果が不十分となり、多くなると外用剤中のスクラブの均一性が保たれないので、0.1～25重量%が好ましく、0.5

【0010】本発明の外用剤において、薬物を含有する基剤中に上記スクラブを配合することにより、塗布の際に薬物の経皮吸収を妨げる角質層あるいは粘膜が剥離されたり微小な傷がつけられたりし、その結果、薬物の経皮又は経粘膜吸収性が増進される。

【0011】上記薬物としては、ある特定の疾患の症状を治癒又は緩和せしめる化合物であり、経皮吸収されて全身に作用するものでも局所に作用するものでもよく、例えば、抗真菌剤；中枢神経用剤として、全身麻酔剤、催眠鎮静剤、抗不安剤、抗てんかん剤、解熱消炎鎮痛剤、興奮剤、覚醒剤、抗パーキンソン剤、精神神経用剤、総合感冒剤等；末梢神経系用薬として、局所麻酔剤、骨格筋弛緩剤、自律神経剤、鎮けい剤、発汗剤、止汗剤等；循環器官用剤として、強心剤、不整脈用剤、血管収縮剤、血管拡張剤、高脂血漿用剤等；呼吸器官用剤として、呼吸促進剤、鎮咳剤等；ホルモン剤（抗ホルモン剤）として、脳下垂体ホルモン剤、唾液腺ホルモン剤、甲状腺ホルモン剤、副甲状腺ホルモン剤、タンパク同化ステロイド剤、副腎ホルモン剤、男性ホルモン剤、卵胞ホルモン剤、黄体ホルモン剤等；泌尿生殖器官及び肛門用剤；外皮用剤として、外皮用殺菌消毒剤、化膿性疾患用剤、鎮痛剤、鎮痒剤、収斂剤、消炎剤、寄生性皮膚疾患用剤、皮膚軟化剤等；歯科口腔用剤として、歯科用局所麻酔剤等；ビタミン剤；腫瘍用剤として、アルキル化剤、抗腫瘍性抗生物質製剤等；アレルギー用薬として、抗ヒスタミン剤、刺激療法剤、非特異的免疫源製剤等；生薬及び漢方製剤；抗生物質製剤；化学療法剤；寄生動物に対する薬などが挙げられる。

【0012】これらの薬物のうち、抗真菌剤、局所麻酔剤もしくは消炎鎮痛剤、又は尿素において、本発明の効果が特に発揮される。

【0013】上記の抗真菌剤とは、真菌の生育を阻止又は致死させる物質のことであり、例えば、ウンデシレン酸、ウンデシレン酸亜鉛、サリチル酸、アンチトール、モクタール、シッカニン、トリコマイシン、ナイスタチン、ピロールニトリン、バリオチン、イオウ、塩酸クロコナゾール、クロトリマゾール、硝酸イコナゾール、硝酸エコナゾール、硝酸オキシコナゾール、硝酸スルコナゾール、硝酸ミコナゾール、チオコナゾール、エキサラミド、ピフォナゾール、フェニルヨウドウンデシノエート等が挙げられるが、これらのみに限定されるわけではない。また、これらの薬物は、塩として用いることも可能である。また、これらは、単独で又は2種以上混合して使用できる。

【0014】外用剤中の抗真菌剤の量は、少なくなると作用が弱まり、十分な治療効果が得られなくなり、多くなるとある程度は作用が高まるが副作用が発現しやすくなるので、抗真菌剤の種類によっても異なるが、0.01～20重量%が好ましく、0.1～5重量%がより好ましい。

【0015】上記の局所麻酔剤としては、アミノ安息香酸エチル、塩酸テトラカイン、塩酸プロカイン、塩酸ジブカイン、塩酸リドカイン、塩酸リドカイン・エビネフリン、塩酸オキシブプロカイン、テーカイン、塩酸ビバカイン、塩酸メビバカイン、塩酸プロピトカイン、塩酸プロピトカイン・エビネフリン、オキセサゼイン、ビペリジノアセチルアミノ安息香酸エチル、塩酸ピリドキシン、塩酸ジメチソキン、塩酸プロモキシシン、リドカイン、ベンゾカイン、プロカイン、ジブカイン、塩酸ビベロカイン、塩酸ヘキソチオカイン、ベンジルアルコール、塩酸テーカイン、塩酸コカイン、塩酸カタカイン、塩酸ブタニカイン、塩酸オキシブタニカイン、塩酸メブリルブタニカイン、塩酸ビベロカイン、クロロブタノール、塩酸メブリルカイン、塩酸エビロカイン、塩酸アミロカイン、塩酸イソブカイン、塩酸クロロプロカイン、塩酸トリカイン、塩酸パレトキシカイン、塩酸ピロカイン、塩酸プリロカイン、塩酸プロカイン・アミド、塩酸プロバラカイン、塩酸プロボキシカイン、塩酸ヘキシロカイン、塩酸メタプテタミン、塩酸メタプトキシカイン、キシロカインなどが挙げられるが、これらに限定されない。

【0016】外用剤中の局所麻酔剤の量は、少なくなると作用が弱まり、十分な治療効果が得られなくなり、多くなるとある程度は作用が高まるが副作用が発現しやすくなるので、局所麻酔剤の種類によっても異なるが、0.01～30重量%が好ましく、0.1～20重量%がより好ましい。

【0017】上記消炎鎮痛剤とは、外用により局所での消炎及び/又は鎮痛作用を有する物質のことであり、例えば、インドメタシン、ケトプロフェン、ピロキシカム、フェルピナク、フルルピプロフェン、サリチル酸、サリチル酸メチル等が挙げられるが、これらに限定されない。また、これらは、単独で又は2種以上混合して使用できる。

【0018】外用剤中の消炎鎮痛剤の量は、少なくなると作用が弱まり、十分な治療効果が得られなくなり、多くなるとある程度は作用が高まるが副作用が発現しやすくなるので、消炎鎮痛剤の種類によっても異なるが、0.01～40重量%が好ましく、0.01～20重量%がより好ましく、0.1～10重量%が特に好ましい。

【0019】薬物が尿素の場合、その薬効は、皮膚乾燥を病態とする皮膚疾患の改善、治療である。外用剤中の尿素の量は、少なくなると作用が弱まり、十分な治療効果が得られなくなり、多くなると作用が高まるが副作用が発現しやすくなるので、0.1～50重量%が好ましく、1～20重量%がより好ましい。

【0020】本発明の外用剤の剤型は、皮膚又は粘膜に適用可能なものであれば特に限定されるものではなく、例えば、基剤中にスクラブ及び薬物を溶解又は混合分散

させた軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、ローション剤、乳剤、粉剤、泡剤などや、基剤中にスクラブ及び薬物を溶解又は混合分散させたものを支持体上に展延したバップ剤、テープ剤、プラスター剤などが挙げられるが、特に軟膏剤、クリーム剤、ゲル剤、リニメント剤、乳剤、粉剤又は泡剤が好ましい。

【0021】上記基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、軟膏剤、液剤等の基剤として従来公知のものを用いることができ、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスターチ、トラガントガム、メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、キサンタンガム、カラギーナン、マンナン、アガロース、デキストリン、カルボキシメチルデンプン、ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等のポリマー；ミツロウ、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、ダイズ油、ツバキ油、ラッカセイ油、牛油、豚油、鶏油、ラノリン等の油脂類；白色ワセリン、黄色ワセリン；パラフィン；ハイドロカーボンゲル（例えば、商品名プラスチベース、ブリストルマイヤーズスクイブ社製）；ステアリン酸等の高級脂肪酸；セチルアルコール、オクチルドデカノール、ステアリルアルコール等の高級アルコール；ポリエチレングリコール（例えば、マクロゴール400、マクロゴール4000等）；モノステアリン酸グリセリン；ポリオキシエチレンセチルエーテル；自己乳化型プロピレングリコールモノステアレート、トリエタノールアミン；モノオレイン酸エステル；ステアリン酸グリセリド；水、生理食塩水、リン酸緩衝液などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0022】さらに必要に応じて、界面活性剤；ポリビニルピロリドン等の溶解補助剤；カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、酸化チタン等の無機充填剤；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル等の安定化剤；老化防止剤；pH調節剤；グリセリン、プロピレングリコール等の保湿剤；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、クエン酸、クエン酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸類、ホウ酸、ホウ砂、カンフル等の防腐剤；キサンタンガム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、流動パラフィン、グリセリン、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン等の粘潤剤又は粘潤化剤などを添加してもよい。

【0023】上記界面活性剤としては、例えば、ポリソルベート80、レシチン誘導体、プロピレングリコール脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレングリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルホルムアルデヒド縮合物、ポリオキシエ

チレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンステロール・水素添加ステロール、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル、ポリオキシエチレンラノリン・ラノリンアルコール・ミツロウ誘導体、ポリオキシエチレンアルキルアミン・脂肪酸アミド、ポリオキシエチレンアルキルエーテルリン酸・リン酸塩、高分子乳化剤などが挙げられるが、これらに限定されるものではない。

【0024】上記界面活性剤のうち、高い安全性が確認されている、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル（例えば、モノバルミチン酸POE（20）ソルビタン）、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが、特に本発明に適している。

【0025】また上記テープ剤の基剤としては、薬学的に許容しうるものであればよく、従来公知のものを用いることができ、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコン系粘着剤、ウレタン系粘着剤等が挙げられ、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤が好適に用いられる。また上記支持体上に展延する際の粘着剤の性状としては、溶剤系、エマルジョン系、ホットメルト系等の任意のものを用いることができる。

【0026】上記アクリル系粘着剤としては、アルキル（メタ）アクリレートを共重合して得られるポリアルキル（メタ）アクリレートを主体とする粘着剤が挙げられ、アルキル（メタ）アクリレートと共重合可能な多官能性モノマーやその他のビニルモノマーとの共重合体でもよい。

【0027】上記アルキル（メタ）アクリレートとしては、例えば、2-エチルヘキシル（メタ）アクリレート、ドデシル（メタ）アクリレートなどが挙げられる。上記多官能性モノマーとしては、例えば、1,6-ヘキサングリコールジメタクリレート、テトラエチレングリコールジアクリレートなどが挙げられ、上記その他のビニルモノマーとしては、例えば、N-ビニル-2-ピロリドン、酢酸ビニルなどが挙げられる。

【0028】上記ゴム系粘着剤としては、天然ゴム、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体、スチレン-オレフィン-スチレンブロック共重合体などを主体とする粘着剤が挙げられ、一般に、ロジン、水添ロジン、ロジンエステル、テルペン樹脂、テルペンフェノール樹脂、石油系樹脂、クマロン樹脂、クマロン-インデン樹脂などの粘着付与剤が添加されてなる。

【0029】上記支持体としては、その剤型（例えば、バップ剤、テープ剤等）に応じて適宜選択されるが、薬物が不透過又は難透過性で柔軟なものが好ましく、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレン、ポリプロピレン、ポリ塩化ビニル、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、エチレン-酢酸ビニル共重合体、エ

チレン-酢酸ビニル-酸化炭素共重合体、エチレン-ブチルアクリレート-酸化炭素共重合体、ポリ塩化ビニリデン、ポリウレタン、ナイロン、ポリエチレンテレフタレート、ポリブチレンテレフタレートなどの樹脂フィルム；アルミニウムシート、織布、不織布など、及びこれらの積層シートなどが挙げられる。

【0030】本発明の外用剤は、例えば、基剤、スクラブ、薬物等を乳鉢やピーカーに供給し、均一に混練する方法、プラネタリーミキサーで混練する方法等により得られる。

【0031】本発明において薬物として局所麻酔剤が使用された外用剤は、皮膚の痒み、痛み、炎症に対して高い治療効果を有する鎮痒鎮痛外用剤となる。上記鎮痒鎮痛外用剤の使用量は、疾患の種類や症状の程度、患部の大きさなどによって異なるが、1日当たり好ましくは0.1～10gであり、これを1回又は適当な回数に分けて患部に適用する。

【0032】本発明において薬物として局所麻酔剤が使用された鎮痒鎮痛外用剤による治療の対象となる疾患としては、特に限定されず、例えば、あせも、ただれ、虫さされ、おむつかぶれ、蕁麻疹、湿疹、アレルギー性皮膚炎、かみそり負け、陰部肛門掻痒症、靴ずれ、接触性皮膚炎、アトピー性皮膚炎、手掌角化症、老人性皮膚掻痒症などの皮膚疾患、慢性腎不全等による掻痒症などが挙げられる。

【0033】本発明において薬物として局所麻酔剤が使用された鎮痒鎮痛外用剤は、局所麻酔剤の経皮吸収性をスクイブによって増進しているため、低用量の局所麻酔剤を含有する製剤でも十分な治療効果を有するため、蕁麻疹、浮腫、発疹などの局所麻酔剤の副作用を抑制することができ、安全で高い治療効果を有する。

【0034】本発明において薬物として抗真菌剤が使用された外用剤による治療の対象となる疾患としては、特に限定されず、例えば、汗疱性白癬、小水疱性斑状白癬、頭部浅在性白癬（しらくも）、頑癬、側部白癬・手部白癬（みずむし）、体部白癬（ぜにたむし）、股部白癬（いんきんたむし）、皮膚カンジダ症、陰カンジダ症、陰トリコモナス症、カンジダ症（指間びらん、間擦疹、乳児性寄生菌性紅斑）、爪囲炎、癬風、黒色靴擦疹、紅色陰癬、腋臭症、黄癬、汗疱、糸状菌掻痒症などが挙げられる。

【0035】本発明において薬物として消炎鎮痛剤が使用された外用剤による治療の対象となる疾患としては、特に限定されず、例えば、変形性関節症、肩関節周囲炎、腱鞘炎、腱周囲炎、上腕骨上炎、筋肉痛などが挙げ

られる。

【0036】本発明において薬物として尿素が使用された外用剤の治療対象となる疾患としては、皮膚乾燥や角化を病態とするものであり、例えば、アトピー性皮膚炎、乾燥肌、進行性指掌角皮症、老人性乾皮症、掌蹠角化症、毛孔性苔癬、魚鱗癬等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

【0037】本発明の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法は、薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法であり、薬物を含有する基剤中に上記スクラブを配合することにより、塗布の際に薬物の経皮吸収を妨げる角質層あるいは粘膜を剝離したり微小な傷をつけたりし、その結果、薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する。

【0038】

【発明の実施の形態】次に、本発明の実施例を説明する。

（実施例1及び比較例1、2）アズノの内果皮をコーヒーマイルで粒径100～500μmに粉碎し、スクラブを調製した。表1に示した所定量の白色ワセリン（大正製薬社製）、サリチル酸（和光純薬社製）を乳鉢を用いて混練した。更に、上記スクラブ又は経皮吸収促進剤として尿素（和光純薬社製）を加えて混練し、軟膏剤を調製した。

【0039】

【表1】

（単位：重量部）

配合組成	実施例	比較例	
	1	1	2
白色ワセリン	85	80	90
サリチル酸	10	10	10
スクラブ	5	0	0
尿素	0	10	0

【0040】【試験例1】剃毛したウサギ（日本白色種）背部皮膚の8cm×10cmの範囲に、上記実施例1及び比較例1、2で調製した軟膏剤5gを綿棒で塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤を投与後、0.5、1、2、3及び6時間後にヘパリン採血を行い、血漿中のサリチル酸濃度を高速液体クロマトグラフで測定した。結果を表2に示す。表中の数値は3個体の平均値±標準偏差である。

【0041】

【表2】

(単位:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

採血時間	実施例	比較例	
	1	1	2
0.5時間後	1.5 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1	0
1時間後	2.5 $\pm$ 0.3	0.8 $\pm$ 0.2	0.3 $\pm$ 0.1
2時間後	4.8 $\pm$ 0.8	1.2 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.1
3時間後	3.7 $\pm$ 0.4	1.4 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2
6時間後	2.8 $\pm$ 0.4	1.2 $\pm$ 0.3	0.4 $\pm$ 0.2

【0042】〔試験例2〕剃毛したウサギ（日本白色種）背部皮膚の8cm $\times$ 10cmの範囲に、上記実施例1及び比較例1、2で調製した軟膏剤5gを綿棒を用いて塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤は投与6時間後に除去した。この作業を7日間繰り返した後、8日目に下記のドレイツの判定基準に従って皮膚刺激の程度を評価した。結果を表3に示す。表中の数値は3個体の平均値である。

【0043】

評点 0：紅斑なし

1：非常に軽度の紅斑

2：はっきりした紅斑

3：中程度ないし高度紅斑

4：高度紅斑からわずかな痂皮

【0044】

【表3】

供試剤	皮膚刺激性
実施例1	1.0
比較例1	2.7
比較例2	0.7

30.

\*

(単位: 重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	2	3	4
硝酸ミコナゾール	0.5	0.5	0.5
マクロゴール軟膏	94.5	89.5	99.5
スクラブ	5	0	0
尿素	0	10	0

【0048】〔試験例3〕モルモットの実験的白癬に対する治療効果

上記で得られた軟膏剤を供試剤として、以下の試験を行った。江川・岩田の方法（Jpn. J. Med. Mycol: 20, 10, 1979）に従い、ハートレー系雄性モルモット（体重400~600g）に実験的に白癬を発症させ、治療効果を検討した。モルモットの背部を電動バリカンで剪毛したのち、直径2cmの円形に切り取ったガムテープ（積

50

\*【0045】表2、表3より、経皮吸収促進剤である尿素を配合した外用剤と比較して、本発明の外用剤はより高い経皮吸収効果を有する。また皮膚刺激性も低く、安全である。

【0046】（実施例2及び比較例3、4）アズノの内果皮をコーヒーマルで粒径100~500 $\mu\text{m}$ に粉碎し、スクラブを調製した。表1に示した所定量の硝酸ミコナゾール（シグマ社製）、マクロゴール軟膏（丸石製薬）を乳鉢を用いて混練した。更に、上記スクラブ又は経皮吸収促進剤として尿素（和光純薬社製）を加えて混練し、軟膏剤を調製した。

【0047】

【表4】

水化学工業社製、ビニクロステープ）を背部2箇所（貼付し、次に剥離する作業を、同一箇所一回毎に新しいテープを用いて5回繰り返し、抜毛および角質層剥離を行った。この部分に、1 $\times$ 10<sup>8</sup>個/mlに調製した接種菌（Tricophyton mentagrophytes）の孢子懸濁液0.05mlを塗布した。菌接種5日後から1日1回、5日間、菌接種局所にへらを用いて、実施例2又は比較例3、4で得られた供試剤0.5gを連続塗布した。

【0049】上記の白癬発症部位の外観を以下の判定基準で観察した。江川・岩田の方法に述べられているWeinsteinら、Gordee and Mathewsの記載に準じ、病変の認められない状態を0、少数個の小さな紅斑状の丘疹が認められるが、病変は治癒する方向にあり、新しい体毛が成長する局面にある状態を1、紅斑が島状に認められる状態を2、紅斑が接種部位全体に認められ、豊富な鱗屑を伴うか厚い痂皮の形成が認められる状態を3、病変が極期に達し、出血を伴う状態を4として、供試剤塗布開始5日後に判定を行った。なお、比較対照として、マクロゴール軟膏を供試剤として用いた他は、上記と同様に行い同様に判定した。

【0050】同一個体の中で、マクロゴール軟膏を塗布した部位の判定値(A)及び上記の供試剤を塗布した部位の判定値(B)から、下記式により白癬治癒率を算出した。結果を表5に示した。表中の数値は3個体の平均値である。

$$\text{白癬治癒率 (\%)} = \{(A-B)/A\} \times 100$$

【0051】

【表5】

供試剤	白癬治癒率 (%)
実施例 2	82
比較例 3	58
比較例 4	48

【0052】〔試験例4〕剃毛したウサギ(日本白色種)背部皮膚の8cm×10cmの範囲に、上記実施例2又は比較例3、4で調製した軟膏剤5gを綿棒を用いて塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤は投与6時間後に除去した。この作業を1日1回、7日間繰り返した後、8日目に前記のドレイツの判定基準に従って皮膚刺激の程度を評価した。結果を表6に示す。表中の数値は3個体の平均値である。

【0053】

【表6】

供試剤	皮膚刺激性
実施例 2	1.0
比較例 3	3.1
比較例 4	0.8

【0054】表5の結果から、本発明の外用剤は、スクラブを配合しない比較例4の外用剤よりも高い白癬治療作用を示した。また、本発明の外用剤は、経皮吸収促進剤である尿素を配合した外用剤よりも作用は強かった。更に、表6の結果から、本発明の外用剤は、皮膚刺激性も低く、安全である。

【0055】(実施例3及び比較例5、6)アンズの内果皮をコーヒーミルで粒径100~500μmに粉碎

し、スクラブを調製した。表7に示した所定量の4-アミノ安息香酸エチル(シグマ社製)、ハイドロカーボンゲル(商品名プラスチベース、ブリストルマイヤーズスクイブ社製)を乳鉢を用いて混練した。更に、上記スクラブ又は経皮吸収促進剤としてミリスチン酸イソプロピル(日光ケミカルズ社製)を加えて混練し、軟膏剤を調製した。

【0056】

【表7】

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	3	5	6
4-アミノ安息香酸エチル	5	5	5
ハイドロカーボンゲル	90	94	95
スクラブ	5	0	0
ミリスチン酸イソプロピル	0	1	0

【0057】〔試験例5〕上記で得られた軟膏剤を供試剤として、以下の試験を行った。6週令のddY系雄性マウスの背部にcompound 48/80(シグマ社製)の生理食塩水溶液を100μg/mouse皮下注射して掻痒動作を惹起させた。供試剤の投与方法は、供試剤をcompound 48/80投与部位にヘラを用いて塗布した。コントロール群はハイドロカーボンゲルのみを供試剤として用いた。各供試剤について5頭のマウスを用いて試験し、15分間の掻痒動作回数を測定し、その5頭のマウスの平均値を表8に示した。

【0058】

【表8】

供試剤	掻痒回数 (回/15分)
実施例 3	43
比較例 5	49
比較例 6	57

【0059】〔試験例6〕剃毛したウサギ(日本白色種)背部皮膚の8cm×10cmの範囲に、上記実施例3又は比較例5、6で調製した軟膏剤5gを綿棒を用いて塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤は投与6時間後に除去した。この作業を1日1回、7日間繰り返した後、8日目に前記のドレイツの判定基準に従って皮膚刺激の程度を評価した。結果を表9に示す。表中の数値は5個体の平均値である。

【0060】

【表9】

供試剤	皮膚刺激性
実施例 3	1. 6
比較例 5	3. 5
比較例 6	1. 4

【0061】表8の結果から、本発明の外用剤は、スクラブを配合しない比較例6の外用剤よりも高い抗搔痒作用を示した。また、本発明の外用剤は、経皮吸収促進剤であるミリスチン酸イソプロピルを配合した外用剤よりも作用は強かった。更に、表9の結果から、本発明の外用剤は、皮膚刺激性も低く、安全である。

【0062】（実施例4及び比較例7、8）アズノの内果皮をコーヒーマイルで粒径100～500μmに粉碎し、スクラブを調製した。表10に示した所定量のインドメタシン（和光純薬社製）、ハイドロカーボンゲル（商品名プラスチベース、プリストルマイヤーズスクイブ社製）を乳鉢を用いて混練した。更に、上記スクラブ又は経皮吸収促進剤としてミリスチン酸イソプロピル（日光ケミカルズ社製）を加えて混練し、軟膏剤を調製した。

【0063】

【表10】

（単位：重量部）

配合組成	実施例	比較例	
	4	7	8
インドメタシン	1	1	1
ハイドロカーボンゲル	94	98	99
スクラブ	5	0	0
ミリスチン酸イソプロピル	0	1	0

【0064】〔試験例7〕ラット・カラゲニン誘発足腫浮腫に対する抑制作用

上記で得られた軟膏剤を供試剤として、以下の試験を行った。Sprague, Dawley系雄性ラット（4～5週齢、体重100～140g）にカラゲニン足腫浮腫を誘発し、実験的に局所に対する抑制作用を検討した。

【0065】ラット右側後肢足腫に、上記実施例4又は比較例7、8で調製した軟膏剤0.2gをヘラを用いて塗布し、また、比較対照として左側後肢足腫に、上記軟膏剤の基剤であるハイドロカーボンゲル0.2gをヘラを用いて塗布した。6時間後、1（W/V）%のカラゲニン水溶液1mlを注射した。

【0066】上記のカラゲニン注射の2時間後、プレシスモメーター（ウゴバジル社製）を用いて足腫浮腫容量を測定した。供試剤を塗布した右側後肢足腫浮腫容量（A）及びハイドロカーボンゲルを塗布した左側後肢足腫浮腫容量（B）から、下記式により足腫浮腫抑制率を

算出した。結果を表11に示した。表中の数値は3個体の平均値である。

足腫浮腫抑制率（%）＝ $\{(B-A)/B\} \times 100$   
【0067】

【表11】

供試剤	足腫浮腫抑制率（%）
実施例 4	73
比較例 7	52
比較例 8	44

【0068】〔試験例8〕剃毛したウサギ（日本白色種）背部皮膚の8cm×10cmの範囲に、上記実施例4又は比較例7、8で調製した軟膏剤5gを綿棒を用いて塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤は投与6時間後に除去した。この作業を1日1回、7日間繰り返した後、8日目に前記のドレイツの判定基準に従って皮膚刺激の程度を評価した。結果を表12に示す。表中の数値は3個体の平均値である。

【0069】

【表12】

供試剤	皮膚刺激性
実施例 4	1. 5
比較例 7	3. 7
比較例 8	1. 2

【0070】表11の結果から、本発明の外用剤は、スクラブを配合しない比較例8の外用剤よりも高いラットのカラゲニン足腫浮腫抑制作用を示した。また、本発明の外用剤は、経皮吸収促進剤であるミリスチン酸イソプロピルを配合した外用剤よりも作用は強かった。更に、表12の結果から、本発明の外用剤は、皮膚刺激性も低く、安全である。

【0071】（実施例5及び比較例9、10）アズノの内果皮をコーヒーマイルで粒径100～500μmに粉碎し、スクラブを調製した。白色ワセリン（丸石製薬社製）25重量部、ステアリルアルコール（和光純薬社製）22重量部、プロピレングリコール（和光純薬社製）12重量部、ラウリル硫酸ナトリウム（和光純薬社製）1.5重量部、パラオキシ安息香酸エチル（和光純薬社製）0.25重量部、パラオキシ安息香酸ブチル（和光純薬社製）0.15重量部および水39.1重量部を乳鉢を用いて混練し軟膏基剤を調製した。

【0072】表13に示した所定量の上記の軟膏基剤、尿素（和光純薬社製）およびスクラブを均一になるまで混練し、軟膏剤を調製した。

【0073】

【表13】



15

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	5	9	10
軟膏基剤	90	80	95
スクラブ	5	0	0
尿素	5	20	5

【0074】〔試験例9〕モルモット乾燥皮膚モデルでの評価

上記で得られた軟膏剤を供試剤として、以下の試験を行った。ハートレー系雄性モルモット（体重300～400g）の背部皮膚を電動バリカンおよびシェーバーで剃毛し、3重量%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を脱脂綿で1日1回4日間塗布し、乾燥皮膚を作成した。右背部に上記供試剤0.2gを綿棒を用いて塗布し、また、左背部には比較対象として軟膏基剤を塗布した。1日1回4日間の連続投与後、皮膚水分保持量をSkicon-200（I. B. S.）を用いて測定した。

【0075】供試剤を塗布した右背部皮膚の水分保持量をA、軟膏基剤を塗布した左背部皮膚の水分保持量をB、上記3重量%ラウリル硫酸ナトリウム水溶液を塗布しない健康な皮膚での水分保持量をCとして、下記式により乾燥皮膚治療率を算出した。結果を表14に示した。表中の数値は3個体の平均値である。

乾燥皮膚治療率(%) =  $\{(A - B) / (C - B)\} \times 100$

【0076】

【表14】

供試剤	乾燥皮膚治療率(%)
実施例5	63
比較例9	52
比較例10	24

【0077】〔試験例10〕剃毛したウサギ（日本白色種）背部皮膚の8cm×10cmの範囲に、上記実施例5又は比較例9、10で調製した軟膏剤5gを綿棒を用いて塗布し、ポリエチレンフィルムで被覆した後、包帯で固定した。軟膏剤は投与6時間後に除去した。この作業を1日1回、7日間繰り返した後、8日目に前記のドレイツの判定基準に従って皮膚刺激の程度を評価した。結果を表15に示す。表中の数値は3個体の平均値である。

【0078】

【表15】

16

供試剤	皮膚刺激性
実施例5	1.4
比較例9	3.9
比較例10	1.2

【0079】表14の結果から、本発明の外用剤は、スクラブを配合しない比較例9および10のものよりも高いモルモット乾燥皮膚の治療効果を示した。この結果から、スクラブを配合することにより、外用剤中の尿素配合量を減らしても高い治療効果が得られることが明らかとなった。さらに試験例10で示したように、本発明の外用剤の皮膚刺激性は、市販製剤と同じ20%尿素配合の比較例9と比較して明らかに低く、スクラブを配合していない5%尿素配合製剤である比較例10と同程度であった。

【0080】

【発明の効果】請求項1記載の外用剤の構成は、上述のとおりであり、スクラブを配合することにより、薬物の経皮吸収を妨げる角質層あるいは粘膜を剥離したり、微小な傷をつけるので、優れた経皮又は経粘膜吸収性を有し、このため、従来のスクラブを配合しない外用剤よりも高い治療効果を有する外用剤を提供し得る。さらに、角質層あるいは粘膜の剥離または微小な傷は、ごく軽微であるため、皮膚刺激性はほとんど認められず、経皮吸収促進剤を用いた外用剤よりも安全性が高い外用剤を提供し得る。

【0081】請求項2記載の外用剤の構成は、上述のとおりであり、薬物として抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素を用いるので、それぞれ抗真菌性、鎮痛鎮痛作用、消炎及び/又は鎮痛作用、又は皮膚乾燥の改善、治療作用を有し、優れた経皮又は経粘膜吸収性を有し、かつ皮膚刺激性がほとんどなく、安全性が高い外用剤を提供し得る。

【0082】請求項3記載の外用剤の構成は、上述のとおりであり、上記請求項1又は2の外用剤の効果の全てをより一層効果的に奏する。

【0083】請求項4記載の薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法の構成は、上述のとおりであり、スクラブを配合することにより、薬物の経皮吸収を妨げる角質層あるいは粘膜を剥離したり、微小な傷をつけるので、この方法によると、優れた経皮又は経粘膜吸収性を有し、このため、従来のスクラブを配合しない外用剤よりも高い治療効果を有する外用剤を提供し得る。さらに、この方法によると、角質層あるいは粘膜の剥離または微小な傷は、ごく軽微であるため、皮膚刺激性がほとんどなく、安全性が高い外用剤を提供し得る。

【0084】請求項5記載の薬物の経皮又は経粘膜吸収性を増進する方法の構成は、上述のとおりであり、薬物として抗真菌剤、局所麻酔剤、消炎鎮痛剤又は尿素を用

いるので、この方法によると、それぞれ抗真菌性、鎮痒  
鎮痛作用、消炎及び／又は鎮痛作用、又は皮膚乾燥の改  
善、治療作用を有し、優れた経皮又は経粘膜吸収性を有\*

\*し、かつ皮膚刺激性がほとんどなく、安全性が高い外用  
剤を提供し得る。

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. <sup>5</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/60	A A H	A 6 1 K 31/60 A A H
45/00		45/00
// A 6 1 K 31/135	A A Q	31/135 A A Q

(72)発明者 阿部 佳子  
大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学  
工業株式会社内

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-080031

(43)Date of publication of application : 23.03.1999

(51)Int.Cl.

A61K 47/46

A61K 9/06

A61K 31/17

A61K 31/405

A61K 31/415

A61K 31/60

A61K 45/00

// A61K 31/135

(21)Application number : 10-007487 (71)Applicant : SEKISUI CHEM CO LTD

(22)Date of filing : 19.01.1998 (72)Inventor : WATABE MITSUAKI  
SHIMIZU  
TATSUTAKE  
MATSUDA  
MASANORI  
ABE YOSHIKO

(30)Priority

Priority number 09188289 Priority date 14.07.1997 Priority country : JP

(54) PREPARATION FOR EXTERNAL USE AND INCREASE OF PERCUTANEOUS OR TRANSMUCOSAL ABSORPTION

**(57)Abstract:**

**PROBLEM TO BE SOLVED:** To obtain a preparation for external use which increases the percutaneous or transmucosal absorption of medicines and is high in the safety and to provide a method for increasing the percutaneous or transmucosal absorption of medicines.

**SOLUTION:** This preparation for external use is obtained by blending a medicine (e.g. salicylic acid) with a scrub (e.g. crushed pieces of apricot endocarp). The medicine is an antifungal (e.g. miconazole nitrate), a local anesthetic (e.g. ethyl 4-aminobenzoate), an anti-inflammatory analgesic (e.g. indomethacin) or urea. As the dosage form, ointment, cream, gel agent, liniment, emulsion, powder and foam agent are preferable The percutaneous or transmucosal absorption of the medicine is increased by adding the scrub to the base including the medicine.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's  
decision of rejection]

[Kind of final disposal of application  
other than the examiner's decision of  
rejection or application converted  
registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of requesting appeal against  
examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

**\* NOTICES \***

**JPO and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**CLAIMS**

---

[Claim(s)]

[Claim 1] External preparations with which the drug and the scrub were blended.

[Claim 2] External preparations according to claim 1 whose drug is an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea.

[Claim 3] External preparations according to claim 1 or 2 whose pharmaceutical form of the above-mentioned external preparations is an ointment, cream pharmaceuticals, gel, liniments, an emulsion, powder material, or a bubble agent.

[Claim 4] How to increase the transderma or transmucosal absorption nature of a drug by blending a scrub into the basis containing a drug.

[Claim 5] How to increase the transderma according to claim 4 or transmucosal absorption nature whose drug is an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea.

---

[Translation done.]

**\* NOTICES \***

**JP0 and NCIP1 are not responsible for any damages caused by the use of this translation.**

- 1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.
- 2.\*\*\* shows the word which can not be translated.
- 3.In the drawings, any words are not translated.

---

**DETAILED DESCRIPTION**

---

**[Detailed Description of the Invention]**

**[0001]**

**[Field of the Invention]** This invention relates to the approach of increasing the external preparations with which the transderma or transmucosal absorption nature of a drug was increased and transderma, or transmucosal absorption nature by blending a scrub in detail about external preparations.

**[0002]**

**[Description of the Prior Art]** When prescribing a drug for the patient endermically, a horny layer serves as barrier and serves as hindrance of the percutaneous absorption of a drug. In the thick part of especially a horny layer, or the disease skin with the remarkable hyperplasia of keratin, effective dermal administration is difficult. Therefore, sufficient curative effect cannot be acquired in many cases. For example, parasitism sex skin skin diseases, for example, curative effect sufficient in a trichophytia, such as a fungus in the thick planta of a horny layer, cannot be acquired in many cases. Then, as an approach of prescribing sufficient amount for a drug effect manifestation for the patient, drug concentration is raised or adding penetration enhancer, such as a surfactant, etc. is performed. However, when the concentration of a drug is raised, there are recording of the drug in a part and fear of a stimulative manifestation. Moreover, even if it uses penetration enhancer, the danger of inducing a skin stimulus is known. For this reason, transderma or development of the approach of passing, making increase the absorptivity of a membrane-drug and raising a curative effect is desired, without raising the concentration of a drug or using penetration enhancer.

**[0003]** On the other hand, blending a scrub with the charge of makeup and external preparations is known (for example, JP,2-85206,A, JP,6-271427,A, etc.). However, the proposal about the percutaneous absorption of the drug which the effectiveness expects a skin cleaning effect and the massage effectiveness of a part, and the emollient cream is only indicated also as

external preparations, for example, contains an antifungal, local anesthetic, or an antiphlogistic sedative drug, or a urea was not made.

[0004] Moreover, to the itch and pain of the skin, many pharmaceutical preparation containing local anesthetic is used conventionally (Hisashi Ishida et al., a kidney and dialysis, 36 volumes, 1135-1139 pages, 1994). However, in order to mitigate these side effects in a therapy as a side effect of local anesthetic since there are urticaria, an edema, an exanthema, itching, etc. (the 13th amendment Japanese pharmacopoeia explanatory (Hirokawa Publishing)), and to raise effectiveness further, antipruritic painkilling external preparations which have curative effect sufficient by use of low-dose local anesthetic were desired.

[0005] Moreover, conventionally, although it is well-known that there is effectiveness which improves desiccation of the skin and is treated as for the external preparations containing a urea, since the concentration is high, the danger of inducing a skin stimulus is known. Then, development of the approach of raising a curative effect was desired, without raising the concentration of a urea.

[0006]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] This invention solves the above-mentioned trouble and is that the purpose offers the approach which the transderma or transmucosal absorption nature of a drug is increased, and increases the transderma or transmucosal absorption nature of external preparations with high safety, and a drug.

[0007]

[Means for Solving the Problem] As for external preparations according to claim 1, a drug and a scrub are blended. External preparations according to claim 2 are external preparations according to claim 1 whose drug is an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea. External preparations according to claim 3 are external preparations according to claim 1 or 2 whose pharmaceutical form of the above-mentioned external preparations is an ointment, cream pharmaceuticals, gel, liniments, an emulsion, powder material, or a bubble agent. The approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of a drug according to claim 4 blends a scrub into the basis containing a drug. The approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of a drug according to claim 5 is the approach of increasing the transderma according to claim 4 or transmucosal absorption nature whose drug is an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea.

[0008] Hereafter, this invention is explained in detail. As for the external preparations of this invention, a drug and a scrub are blended.

[0009] It is the particle-like object which gives a blemish minute in exfoliating

the horny layer or membrane of the skin as the above-mentioned scrub. For example, vegetable endocarps and seeds, such as endocarp of an apricot, a testa of an almond, and a seed of Goma, The shell of Arthropoda, such as a crab, the husks of an egg, the grinding object of the bone of an animal, the grinding object of a shell or coral, etc., Although the impalpable powder of a solid lipid etc. is mentioned in the powder of synthetic resin, such as nylon, polyethylene, polyester, a styrene acrylic copolymer, and an epoxy resin, silica powder, a latex particle, a sodium chloride crystal, and ordinary temperature Not the thing limited to these but all that are conventionally used as a scrub are usable. Since a horny layer or membrane will be exfoliated, or the operation which gives a minute blemish will decrease, if it becomes small and the homogeneity of the scrub in external preparations will not be maintained if the percutaneous absorption effectiveness becomes inadequate and it becomes large although not limited, especially the particle size of the above-mentioned scrub has desirable 10-1000 micrometers.

Moreover, since the percutaneous absorption effectiveness becomes inadequate, a horny layer or membrane will be exfoliated if the amount of the scrub in external preparations decreases similarly, or the operation which gives a minute blemish decreases and the homogeneity of the scrub in external preparations will not be maintained if it increases, 0.1 - 25 % of the weight is desirable, and 0.5 - 25 % of the weight is more desirable.

[0010] In the external preparations of this invention, by blending the above-mentioned scrub into the basis containing a drug, in the case of spreading, the horny layer or membrane which bars the percutaneous absorption of a drug exfoliates, a minute blemish is given, consequently the transderma or transmucosal absorption nature of a drug is increased.

[0011] As the above-mentioned drug, it may be the compound which makes the symptom of a certain specific disease recover or ease, and that to which what percutaneous absorption is carried out and acts on the whole body acts on a part may be used. As an agent for the antifungal; central nerves General anesthetic, a mesmerism sedative, an anti-anxiety agent, an antiepileptic agent, an alleviation-of-fever antiphlogistic sedative drug, a stimulant, a psycho-stimulant, the anti-Parkin Son agent, the agent for moral nerves, a comprehensive cold agent, etc.; as a medicine for the peripheral nervous systems Local anesthetic, a skeletal muscle relaxant, autonomic agents, antispasmodic, a publication agent, a \*\*\*\* agent, etc.; as an agent for circulatory organs Cardiotonic, the agent for arrhythmia, vasoconstrictor, vasodepressor, the agent for high fat plasma, etc.; as an agent for respiratory organs As a hormone drug (antihormone agent), A respiratory accelerator, antitussive, etc.; Pituitary hormone, ; urination sexual organ and the agents for the ani, such as a salivary gland hormone agent, a thyroid hormone agent, a parathyroid hormone agent, a protein-anabolic-steroid agent, a suprarenal



gland hormone drug, androgens, follicle hormones, and a corpus luteal hormone agent; as dermatologic preparations The sterilization disinfectant for envelopes, the agent for purulent diseases, a painkiller, an antipruritic agent, an astringent, an antiphlogistic, the agent for parasitism sex skin skin diseases, an emollient, etc.; as an agent for the dentistry oral cavities ;, such as local anesthetic for dentistry, -- vitamin compound; --; crude drugs, such as an antihistamine, an irritation therapy agent, and source pharmaceutical preparation of nonspecific immunity, the medicine to a Chinese-herbal-medicine; antibiotic preparation; chemotherapeutic drug; parasitic animal, etc. are mentioned as medicine for; allergy, such as an alkylating agent and an anticancer antibiotic preparation, as an agent for neoplasms.

[0012] In an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea, especially the effectiveness of this invention is demonstrated among these drugs.

[0013] The above-mentioned antifungal is not necessarily limited only to these, although it is inhibition or the thing of the matter which carries out fatality, for example, undecylenic acid, zinc undecylenate, a salicylic acid, an anti toll, pine tar, siccanin, trichomycin, nystatin, pyrrole nit phosphorus, variotin, sulfur, croconazole hydrochloride, clotrimazole, nitric-acid IKONAZORU, econazole nitrate, oxiconazole nitrate, sulconazole nitrate, miconazole nitrate, thio kona ZORU, exalamide, bifonazole, phenyl iodine UNDESHINOETO, etc. are mentioned in growth of a fungus. Moreover, these drugs can also be used as a salt. Moreover, these are independent, or two or more sorts can use them, mixing.

[0014] Although it changes also with classes of antifungal since a side effect will become easy to discover a certain extent although an operation increases if an operation will become weaker if the amount of the antifungal in external preparations decreases, sufficient curative effect is no longer acquired and it increases, 0.01 - 20 % of the weight is desirable, and 0.1 - 5 % of the weight is more desirable.

[0015] As the above-mentioned local anesthetic, ethyl aminobenzoate, tetracaine hydrochloride, Procaine hydrochloride, dibucaine hydrochloride, lidocaine hydrochloride, lidocaine hydrochloride-epinephrine, Oxybuprocaine hydrochloride, a taker-in roller, bupivacaine hydrochloride, mepivacaine hydrochloride, Propitocaine hydrochloride, propitocaine hydrochloride epinephrine, oxethazaine, Ethyl piperidinoacetylaminobenzoate, pyridoxine hydrochloride, the dimethisoquin hydrochloride, Hydrochloric-acid BUROMOKISHIN, lidocaine, benzocaine, procaine, dibucaine, Piperocaine hydrochloride, hydrochloric-acid HEKISOCHIOKAIN, benzyl alcohol, a hydrochloric-acid taker-in roller, Cocaine hydrochloride, hydrochloric-acid KATAKAIN, hydrochloric-acid swine NIKAIN, hydrochloric-acid oxy-swine

NIKAIN, Hydrochloric-acid MEBURIRUBUTANIKAIN, piperocaine hydrochloride, chlorobutanol, The meprylcaine hydrochloride, hydrochloric-acid EPIROKAIN, the amylocaine hydrochloride, isobucaine hydrochloride, Chloroprocaine hydrochloride, the tolycaine hydrochloride, the parethoxycain hydrochloride, the pyrrocaine hydrochloride, Although the prilocaine hydrochloride, procainamide hydrochloride, the proparacaine hydrochloride, propoxycaine hydrochloride, the hexylcaine hydrochloride, the metabutethamine hydrochloride, the metabutoxycaine hydrochloride, xylocaine, etc. are mentioned, it is not limited to these.

[0016] Although it changes also with classes of local anesthetic since a side effect will become easy to discover a certain extent although an operation increases if an operation will become weaker if the amount of the local anesthetic in external preparations decreases, sufficient curative effect is no longer acquired and it increases, 0.01 – 30 % of the weight is desirable, and 0.1 – 20 % of the weight is more desirable.

[0017] Although the above-mentioned antiphlogistic sedative drug is matter which has the resolution and/or the analgesic action in a part according to external use, for example, indomethacin, ketoprofen, piroxicam, felbinac, flurbiprofen, a salicylic acid, a methyl salicylate, etc. are mentioned, it is not limited to these. Moreover, these are independent, or two or more sorts can use them, mixing.

[0018] Although it changes also with classes of antiphlogistic sedative drug since a side effect will become easy to discover a certain extent although an operation increases if an operation will become weaker if the amount of the antiphlogistic sedative drug in external preparations decreases, sufficient curative effect is no longer acquired and it increases, 0.01 – 40 % of the weight is desirable, 0.01 – 20 % of the weight is more desirable, and especially 0.1 – 10 % of the weight is desirable.

[0019] When a drug is a urea, the drug effect is an improvement of the skin disease which makes xerosis cutis symptoms, and a therapy. When an operation will become weaker if the amount of the urea in external preparations decreases, sufficient curative effect is no longer acquired and it increases, although it rises, since it becomes easy to discover a side effect, 0.1 – 50 % of the weight of an operation is desirable, and it is more desirable. [ of 1 – 20 % of the weight ]

[0020] It is not what will be limited especially if application to the skin or membrane is possible for the pharmaceutical form of the external preparations of this invention. For example, the ointment which dissolved or distributed [ mixed ] the scrub and the drug in the basis, Although cream pharmaceuticals, gel, liniments, lotions, an emulsion, powder material, a bubble agent, etc. the cataplasms which spread the thing which dissolved or distributed [ mixed ] the scrub and the drug in the basis on the base

material, a tape, a plaster agent, etc. are mentioned. An ointment, cream, pharmaceuticals, gel, liniments, an emulsion, powder material, or a bubble agent is especially desirable.

[0021] That what is necessary is just what can be permitted pharmacologically as the above-mentioned basis. An ointment, A well-known thing can be conventionally used as bases, such as liquids and solutions. For example, sodium alginate, Gelatin, corn starch, tragacanth gum, methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, A carboxymethyl cellulose, xanthan gum, a carrageenan, a mannan, Agarose, a dextrin, carboxymethyl starch, polyvinyl alcohol, Sodium polyacrylate, a methoxy ethylene-maleic-anhydride copolymer, Polymers, such as polyvinyl ether and a polyvinyl pyrrolidone; Yellow bees wax, Olive oil, a cacao oil, sesame oil, soybean oil, camellia oil, peanut oil, Fats-and-oils; white vaseline, such as beef tallow oil, lard, chicken oil, and lanolin, yellow petrolatum; paraffin; Hydro carbon gel ; The higher-fatty-acid; cetyl alcohol which is stearin acid etc., (For example, trade name Plastibase, Bristol-Myers Squibb Co. make) Higher alcohol, such as an octyl dodecanol and stearyl alcohol; A polyethylene glycol (For example, macrogol 400, macrogol 4000, etc.); glyceryl monostearate; -- polyoxyethylene cetyl ether; -- self-emulsification mold propylene glycol monostearate -- triethanolamine; -- mono-oleate; -- stearin acid glyceride; -- although water, a physiological saline, a phosphate buffer solution, etc. are mentioned, it is not limited to these.

[0022] Furthermore, the need is accepted. Solubilizing agent; kaolins, such as a surface-active-agent; polyvinyl pyrrolidone, Inorganic bulking agents, such as a bentonite, a zinc oxide, and titanium oxide; Methyl parahydroxybenzoate, stabilizing agent [ , such as propyl parahydroxybenzoate, ]; -- antioxidant; pH regulator; -- a glycerol -- Moisturizers, such as propylene glycol; A benzalkonium chloride, benzethonium chloride, A citric acid, a sodium citrate, parahydroxybenzoic acid, a boric acid, a borax, Antiseptics, such as camphor; a \*\*\*\* agent or \*\*\*\*-ized agents, such as xanthan gum, sodium chondroitin sulfate, a liquid paraffin, a glycerol, a polyethylene glycol, and a polyvinyl pyrrolidone, etc. may be added.

[0023] As the above-mentioned surface active agent, for example Polysorbate 80, a lecithin derivative, Propylene glycol fatty acid ester, a glycerine fatty acid ester, Polyoxyethylene glycerine fatty acid ester, polyglyceryl fatty acid ester, A sorbitan fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester, Polyoxyethylene sorbitol fatty acid ester, a polyoxyethylene alkylphenyl formaldehyde condensate, Polyoxyethylene castor oil, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, a polyoxyethylene sterol and a hydrogenation sterol, Polyethylene glycol fatty acid ester, polyoxyethylene alkyl ether, Polyoxyethylene polyoxypropylene alkyl ether, polyoxyethylene alkyl phenyl ether, Although a polyoxyethylene lanolin lanolin

alcoholic yellow-bees-wax derivative, polyoxyethylene alkylamine and a fatty-acid amide, a polyoxyethylene-alkyl-ether phosphoric acid and phosphate, a macromolecule emulsifier, etc. are mentioned, it is not limited to these.

[0024] The polyoxyethylene sorbitan fatty acid ester (for example, the mono-palmitic-acid POE (20) sorbitan) and polyoxyethylene castor oil with which high safety is checked among the above-mentioned surface active agents, polyoxyethylene hydrogenated castor oil, etc. fit especially this invention.

[0025] Moreover, that what is necessary is just what can be permitted pharmacologically as a basis of the above-mentioned tape, a well-known thing can be used conventionally, for example, an acrylic binder, a rubber system binder, a silicon system binder, an urethane system binder, etc. are mentioned, and an acrylic binder and a rubber system binder are used suitably. Moreover, as description of the binder at the time of spreading on the above-mentioned base material, the thing of arbitration, such as a solvent system, an emulsion system, and a hot melt system, can be used.

[0026] The binder which makes a subject the poly alkyl (meta) acrylate obtained by copolymerizing alkyl (meta) acrylate as the above-mentioned acrylic binder may be mentioned, and the copolymer of alkyl (meta) acrylate, and the polyfunctional monomer which can be copolymerized and other vinyl monomers is sufficient.

[0027] As the above-mentioned alkyl (meta) acrylate, 2-ethylhexyl (meta) acrylate, dodecyl (meta) acrylate, etc. are mentioned, for example. As the above-mentioned polyfunctional monomer, 1, 6-hexane glycol dimethacrylate, tetraethylene glycol diacrylate, etc. are mentioned, and an N-vinyl-2-pyrrolidone, vinyl acetate, etc. are mentioned as the above and other vinyl monomers, for example.

[0028] As the above-mentioned rubber system binder, the binder which makes a subject natural rubber, a styrene-isoprene-styrene block copolymer, a styrene-olefin-styrene block copolymer, etc. is mentioned, and, generally it comes to add tackifiers, such as rosin, hydrogenation rosin, rosin ester, terpene resin, terpene phenol resin, petroleum system resin, cumarone resin, and coumarone-indene resin.

[0029] Although suitably chosen as the above-mentioned base material according to the pharmaceutical forms (for example, cataplasms, a tape, etc.) What has a drug flexible at un-penetrating or difficulty permeability is desirable. For example, cellulose acetate, Ethyl cellulose, polyethylene, polypropylene, a polyvinyl chloride, A vinyl acetate-vinyl chloride copolymer, an ethylene-vinylacetate copolymer, An ethylene-vinyl acetate-1 carbon-monoxide copolymer, an ethylene-butyl acrylate-1 carbon-monoxide copolymer, Resin films, such as a polyvinylidene chloride, polyurethane, nylon,

polyethylene terephthalate, and polybutylene terephthalate; these laminating sheets, such as an aluminium sheet, textile fabrics, and a nonwoven fabric, etc. are mentioned.

[0030] The external preparations of this invention supply a basis, a scrub, a drug, etc. to a mortar or a beaker, and are obtained by the approach of kneading to homogeneity, the approach of kneading with a planetary mixer, etc.

[0031] The external preparations with which local anesthetic was used as a drug in this invention turn into antipruritic painkilling external preparations which have a high curative effect to the itch of the skin, a pain, and inflammation. Although it changes with the class of disease, extent of a symptom, magnitude of the affected part, etc., per day, the amount of the above-mentioned antipruritic painkilling external preparations used is 0.1-10g preferably, divides this into 1 time or a suitable count, and applies it to the affected part.

[0032] it limits especially as a disease set as the object of the therapy by the antipruritic painkilling external preparations with which local anesthetic was used as a drug in this invention -- not having -- for example, a heat rash, a sore, a bug bite, diaper rash, urticaria, eczema, allergic dermatitis, rash caused by shaving, and the public region -- the itch by skin disease, such as the anus itch, a shoe sore, cutaneous sensitization, atopic dermatitis, palm karatosis, and the geroderma itch, chronic renal failure, etc. is mentioned.

[0033] Since the antipruritic painkilling external preparations with which local anesthetic was used as a drug in this invention are increasing the percutaneous absorption of local anesthetic by Squibb and they have curative effect sufficient also by the pharmaceutical preparation containing low-dose local anesthetic, they can control the side effect of local anesthetic, such as urticaria, an edema, and an exanthema, and have a safe and high curative effect.

[0034] As a disease set as the object of the therapy by the external preparations with which the antifungal was used as a drug in this invention It is not limited especially. For example, a dyshidrosis nature trichophytia, a small blistering spots-like trichophytia, head tinea superficialis (scall), An eczema marginatum, a flank trichophytia and hand ringworm (athlete's foot), a soma trichophytia (tinea corporis), Tinea cruris (\*\*\*\* ringworm which is not), cutaneous candidiasis, vaginal candidiasis, a vaginal trichomoniasis, candidiasis (erosio interdigitalis, intertrigo, suckling nature parasitism fungosity erythema), perionychia, a tinea versicolor, black \*\*\*\*\*, an erythrasma, hircismus, a favus, the dyshidrosis, the mold itch, etc. are mentioned.

[0035] Especially as a disease set as the object of the therapy by the

external preparations with which the antiphlogistic sedative drug was used as a drug in this invention, it is not limited, for example, the osteoarthritis, a frozen shoulder, tenovaginitis, the peritendinitis, humerus top flame, muscular pain, etc. are mentioned.

[0036] Although xerosis cutis and cornification are made into symptoms and atopic dermatitis, the desiccation skin, keratoderma tylodes palmaris progressiva, senile xerosis, palmoplantar keratosis, Siemens, ichthyosis, etc. are mentioned as a disease set as the therapy object of the external preparations with which the urea was used as a drug in this invention, it is not necessarily limited to these.

[0037] The approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of this invention is the approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of a drug, by blending the above-mentioned scrub into the basis containing a drug, in the case of spreading, it exfoliates the horny layer or membrane which bars the percutaneous absorption of a drug, gives a minute blemish, consequently increases the transderma or transmucosal absorption nature of a drug.

[0038]

[Embodiment of the Invention] Next, the example of this invention is explained.

(An example 1 and examples 1 and 2 of a comparison) The coffee mill ground the endocarp of an apricot in particle size of 100-500 micrometers, and the scrub was prepared. The white vaseline (Taisho Pharmaceutical Co., Ltd. make) of the specified quantity shown in Table 1 and a salicylic acid (Wako Pure Chem make) were kneaded using the mortar. Furthermore, the urea (Wako Pure Chem make) was added and kneaded as the above-mentioned scrub or penetration enhancer, and the ointment was prepared.

[0039]

[Table 1]

(単位:重量部)

配 合 組 成	実施例	比 較 例	
	1	1	2
白 色 ワ セ リ ン	85	80	90
サ リ チ ル 酸	10	10	10
ス ク ラ ブ	5	0	0
尿 素	0	10	0

[0040] [Example 1 of a trial] 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 1 and the examples 1 and 2 of a comparison was applied to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind)

regions-of-back skin with the cotton swab, and after covering with a polyethylene film, it fixed with dressings. Heparin blood collecting was performed 0.5, 1, 2 and 3, and 6 hours after [ after prescribing an ointment for the patient ], and the salicylic-acid concentration in plasma was measured by the high-speed liquid chromatograph. A result is shown in Table 2. The numeric value of front Naka is the average \*\* standard deviation of three individuals.

[0041]

[Table 2]

(單位:  $\mu\text{g}/\text{ml}$ )

採 血 時 間	實 施 例	比 較 例	
	1	1	2
0. 5時間後	1. 5 $\pm$ 0. 2	0. 5 $\pm$ 0. 1	0
1 時間後	2. 5 $\pm$ 0. 3	0. 8 $\pm$ 0. 2	0. 3 $\pm$ 0. 1
2 時間後	4. 8 $\pm$ 0. 8	1. 2 $\pm$ 0. 2	0. 5 $\pm$ 0. 1
3 時間後	3. 7 $\pm$ 0. 4	1. 4 $\pm$ 0. 2	0. 5 $\pm$ 0. 2
6 時間後	2. 8 $\pm$ 0. 4	1. 2 $\pm$ 0. 3	0. 4 $\pm$ 0. 2

[0042] [Example 2 of a trial] After applying 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 1 and the examples 1 and 2 of a comparison to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind) regions-of-back skin using the cotton swab and covering with a polyethylene film, it fixed with dressings. The ointment was removed 6 hours after administration. After repeating this activity for seven days, extent of a skin stimulus was evaluated in accordance with the criterion of following DOREITSU on the 8th. A result is shown in Table 3. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

[0043]

Score One without 0:erythema: Scab slight from whenever [ very slight middle / of erythema 3: / in which it Erythema 2: clarified ], thru/or altitude erythema 4:altitude erythema [0044]

[Table 3]

供 試 劑	皮 膚 刺 激 性
實 施 例 1	1. 0
比 較 例 1	2. 7
比 較 例 2	0. 7

[0045] As compared with the external preparations which blended the urea which is penetration enhancer, the external preparations of this invention

have the higher percutaneous absorption effectiveness from Table 2 and Table 3. Moreover, skin irritation is also low and safe.

[0046] (An example 2 and examples 3 and 4 of a comparison) The coffee mill ground the endocarp of an apricot in particle size of 100-500 micrometers, and the scrub was prepared. The miconazole nitrate (sigma company make) of the specified quantity shown in Table 1 and macrogol ointment (pebble-cobble medicine manufacture) were kneaded using the mortar. Furthermore, the urea (Wako Pure Chem make) was added and kneaded as the above-mentioned scrub or penetration enhancer, and the ointment was prepared.

[0047]

[Table 4]

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	2	3	4
硝酸ミコナゾール	0.5	0.5	0.5
マクロゴール軟膏	94.5	89.5	99.5
スクラブ	5	0	0
尿素	0	10	0

[0048] [Example 3 of a trial] The following trials were performed by making into a sample offering agent the ointment obtained by the curative effect above to the experimental trichophytia of a guinea pig. According to the approach (Jpn.J.Med.Mycol: 20, 10, 1979) of Egawa and Iwata, the Hartley system male guinea pig (weights 400-600g) was made to show the symptoms of a trichophytia experimentally, and the curative effect was examined. After carrying out trimming of the regions of back of a guinea pig by electric hair clipper, the gummed tape (the Sekisui Chemical Co., Ltd. make, BINIKU loss tape) with a diameter of 2cm cut off circularly was stuck back [two], the activity which exfoliates next was used for the same part, a new tape was used for every time, and the epilation and horny layer exfoliation were performed repeatedly 5 times. To this part, it is 1x10<sup>8</sup>. 0.05ml of spore suspension of the inoculation bacillus (Tricophyton mentagrophytes) prepared to an individual/ml was applied. The knife was used for the bacillus inoculation part for 1 time per and five days day five days after bacillus inoculation, and continuation spreading of the sample offering agent 0.5g obtained in an example 2 or the examples 3 and 4 of a comparison was carried out.

[0049] The appearance of the above-mentioned trichophytia onset part was observed by the following criteria. Weinstein stated to the approach of Egawa



and Iwata \*\* — the condition that a lesion is not accepted according to the publication of Gordee and Mathews, although the papule of the shape of small erythema of 0 and a small number of individual is accepted A lesion tends to recover and 2 and erythema are accepted in the whole inoculation part in the condition that 1 and erythema are accepted in the shape of an island in the condition of being in the aspect of affairs where new hair grows. It judged five days after sample offering agent application initiation, 3 and a lesion having reached the stadium acmes in the condition that formation of thick scab is accepted with abundant danders, and having used the condition accompanied by bleeding as 4. In addition, as comparison contrast, macrogol ointment was used as a sample offering agent, and also it carried out like the above, and judged similarly.

[0050] The rate of trichophytia recovery was computed by the following type from the decision value (B) of the part which applied the decision value (A) and the above-mentioned sample offering agent of a part which applied macrogol ointment in the same individual. The result was shown in Table 5. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

Rate (%) of trichophytia recovery =  $\{(A-B) / A\} \times 100$  [0051]

[Table 5]

供試劑	白癬治癒率 (%)
実施例 2	82
比較例 3	58
比較例 4	48

[0052] [Example 4 of a trial] After applying 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 2 or the examples 3 and 4 of a comparison to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind) regions-of-back skin using the cotton swab and covering with a polyethylene film, it fixed with dressings. The ointment was removed 6 hours after administration. After repeating this activity for 1 time per and seven days day, extent of a skin stimulus was evaluated in accordance with the criterion of aforementioned DOREITSU on the 8th. A result is shown in Table 6. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

[0053]

[Table 6]

供試劑	皮膚刺激性
実施例 2	1.0
比較例 3	3.1
比較例 4	0.8

[0054] From the result of Table 5, the external preparations of this invention showed the trichophytia therapy operation higher than the external preparations of the example 4 of a comparison which does not blend a scrub. Moreover, the operation was stronger than the external preparations which blended the urea whose external preparations of this invention are penetration enhancer. Furthermore, the skin irritation of the external preparations of this invention is also low, and safe for them from the result of Table 6.

[0055] (An example 3 and examples 5 and 6 of a comparison) The coffee mill ground the endocarp of an apricot in particle size of 100-500 micrometers, and the scrub was prepared. 4-ethyl aminobenzoate (sigma company make) of the specified quantity shown in Table 7 and hydro carbon gel (trade name Plastibase, Bristol-Myers Squibb Co. make) were kneaded using the mortar. Furthermore, myristic-acid isopropyl (made in Nikko Chemicals) was added and kneaded as the above-mentioned scrub or penetration enhancer, and the ointment was prepared.

[0056]

[Table 7]

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	3	5	6
4-アミノ安息香酸エチル	5	5	5
ハイドロカーボンゲル	90	94	95
スクラブ	5	0	0
ミリスチン酸イソプロピル	0	1	0

[0057] [Example 5 of a trial] The following trials were performed by making into a sample offering agent the ointment obtained above. 100microg/mouse subcutaneous injection of the physiological saline solution of compound 48/80 (sigma company make) was carried out behind the ddY system male mouse of 6 weeks old, and itching actuation was made to cause in it. The medication method of a sample offering agent used the sample offering agent for compound48 / 80 administration part, and applied the spatula. The control group used only hydro carbon gel as a sample offering agent. It examined using the mouse of five animals about each sample offering agent, the count of itching actuation for 15 minutes was measured, and the average of the mouse of five animals was shown in Table 8.

[0058]

[Table 8]

供試劑	搔痒回数 (回/15分)
実施例 3	48
比較例 5	49
比較例 6	57

[0059] [Example 6 of a trial] After applying 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 3 or the examples 5 and 6 of a comparison to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind) regions-of-back skin using the cotton swab and covering with a polyethylene film, it fixed with dressings. The ointment was removed 6 hours after administration. After repeating this activity for 1 time per and seven days day, extent of a skin stimulus was evaluated in accordance with the criterion of aforementioned DOREITSU on the 8th. A result is shown in Table 9. The numeric value of front Naka is the average of five individuals.

[0060]

[Table 9]

供試劑	皮膚刺激性
実施例 3	1.6
比較例 5	3.5
比較例 6	1.4

[0061] From the result of Table 8, the external preparations of this invention showed the anti-itching operation higher than the external preparations of the example 6 of a comparison which does not blend a scrub. Moreover, the operation was stronger than the external preparations which blended the myristic-acid isopropyl whose external preparations of this invention are penetration enhancer. Furthermore, the skin irritation of the external preparations of this invention is also low, and safe for them from the result of Table 9.

[0062] (An example 4 and examples 7 and 8 of a comparison) The coffee mill ground the endocarp of an apricot in particle size of 100-500 micrometers, and the scrub was prepared. The indomethacin (Wako Pure Chem make) of the specified quantity shown in Table 10 and hydro carbon gel (trade name Plastibase, Bristol-Myers Squibb Co. make) were kneaded using the mortar. Furthermore, myristic-acid isopropyl (made in Nikko Chemicals) was added and kneaded as the above-mentioned scrub or penetration enhancer, and the ointment was prepared.

[0063]

[Table 10]

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	4	7	8
インドメタシン	1	1	1
ハイドロカーボンゲル	94	98	99
スクラブ	5	0	0
ミリスチン酸イソプロピル	0	1	0

[0064] [Example 7 of a trial] The following trials were performed by making into a sample offering agent the ointment obtained by the depressant action above to a rat carrageenin induction footpad edema. Sprague The carrageenin footpad edema was induced to the Dawley system male rat (4-5 weeks old, weights 100-140g), and the depressant action to a part was considered experimentally.

[0065] 0.2g of ointments prepared in the above-mentioned example 4 or the examples 7 and 8 of a comparison was applied to after [ rat right-hand side ] \*\*\*\*\* using the spatula, and hydro carbon gel 0.2g which is the basis of the above-mentioned ointment was applied to after [ left-hand side ] \*\*\*\*\* using the spatula as comparison contrast. It injected with 1ml of carrageenin water solutions of 1(W/V) % 6 hours after.

[0066] Footpad-edema capacity was measured 2 hours after the above-mentioned carrageenin injection using pre SHISUMO meter (product made from UGOBAJIRU). From the after [ left-hand side ] \*\*\*\*\* capacity (B) which applied the after [ right-hand side ] \*\*\*\*\* capacity (A) and hydro carbon gel which applied the sample offering agent, the rate of footpad-edema control was computed by the following formula. The result was shown in Table 11. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

Rate (%) of footpad-edema control =  $\{(B-A) / B\} \times 100$  [0067]

[Table 11]

供試剤	足趾浮腫抑制率 (%)
実施例 4	73
比較例 7	52
比較例 8	44

[0068] [Example 8 of a trial] After applying 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 4 or the examples 7 and 8 of a comparison to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind) regions-of-back skin using the cotton swab and covering with a polyethylene

film, it fixed with dressings. The ointment was removed 6 hours after administration. After repeating this activity for 1 time per and seven days day, extent of a skin stimulus was evaluated in accordance with the criterion of aforementioned DOREITSU on the 8th. A result is shown in Table 12. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

[0069]

[Table 12]

供試劑	皮膚刺激性
実施例 4	1. 5
比較例 7	3. 7
比較例 8	1. 2

[0070] From the result of Table 11, the external preparations of this invention showed the carrageenin footpad-edema depressant action of a rat higher than the external preparations of the example 8 of a comparison which does not blend a scrub. Moreover, the operation was stronger than the external preparations which blended the myristic-acid isopropyl whose external preparations of this invention are penetration enhancer.

Furthermore, the skin irritation of the external preparations of this invention is also low, and safe for them from the result of Table 12.

[0071] (An example 5 and examples 9 and 10 of a comparison) The coffee mill ground the endocarp of an apricot in particle size of 100-500 micrometers, and the scrub was prepared. The white vaseline (pebble-cobble medicine manufacture company make) 25 weight section, the stearyl alcohol (Wako Pure Chem make) 22 weight section, the propylene glycol (Wako Pure Chem make) 12 weight section, the sodium-lauryl-sulfate (Wako Pure Chem make) 1.5 weight section, the ethyl-p-hydroxybenzoate (Wako Pure Chem make) 0.25 weight section, the butyl parahydroxybenzoate (Wako Pure Chem make) 0.15 weight section, and the water 39.1 weight section were kneaded using the mortar, and the ointment base was prepared.

[0072] The ointment base, the above-mentioned urea (Wako Pure Chem make), and above-mentioned scrub of the specified quantity shown in Table 13 were kneaded until it became homogeneity, and the ointment was prepared.

[0073]

[Table 13]

(単位:重量部)

配合組成	実施例	比較例	
	5	9	10
軟膏基剤	90	80	95
スクラブ	5	0	0
尿素	5	20	5

[0074] [Example 9 of a trial] The following trials were performed by making into a sample offering agent the ointment obtained by the evaluation above with a guinea pig xeroderma model. The regions-of-back skin of a Hartley system male guinea pig (weights 300-400g) was shaved with electric hair clipper and a shaver, the sodium-lauryl-sulfate water solution was applied for 1 four days once per day with absorbent cotton 3% of the weight, and the xeroderma was created. The cotton swab was used back [ right ], and the above-mentioned sample offering agent 0.2g was applied to it, and, back [ left ], the ointment base was applied as a candidate for a comparison. The amount of skin moisture maintenance was measured using Skicon-200 (I. B.S.) after the repetitive administration for 1 four days per time per day.

[0075] The rate of xeroderma recovery was computed by the following formula by setting to C the amount of moisture maintenance in the healthy skin which does not apply the B and above-mentioned 3-% of the weight sodium-lauryl-sulfate water solution for the amount of moisture maintenance of the left regions-of-back skin which applied A and an ointment base for the amount of moisture maintenance of the right regions-of-back skin which applied the sample offering agent. The result was shown in Table 14. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

Rate (%) of xeroderma recovery =  $\{(A-B)/(C-B)\} \times 100$  [0076]

[Table 14]

供試剤	乾燥皮膚治癒率 (%)
実施例 5	63
比較例 9	52
比較例 10	24

[0077] [Example 10 of a trial] After applying 5g of ointments prepared in the above-mentioned example 5 or the examples 9 and 10 of a comparison to the range of 8cmx10cm of the shaved rabbit (Japanese white kind) regions-of-back skin using the cotton swab and covering with a polyethylene film, it fixed with dressings. The ointment was removed 6 hours after administration. After repeating this activity for 1 time per and seven days

day, extent of a skin stimulus was evaluated in accordance with the criterion of aforementioned DOREITSU on the 8th. A result is shown in Table 15. The numeric value of front Naka is the average of three individuals.

[0078]

[Table 15]

供試劑	皮膚刺激性
実施例 5	1. 4
比較例 9	3. 9
比較例10	1. 2

[0079] From the result of Table 14, the external preparations of this invention showed the curative effect of the guinea pig xeroderma higher than the thing of the examples 9 and 10 of a comparison which do not blend a scrub. By blending a scrub, even if it reduced the urea loadings in external preparations, it became clear from this result that a high curative effect is acquired. As the example 10 of a trial furthermore showed, the skin irritation of the external preparations of this invention was clearly low as compared with the same example 9 of a comparison of 20% urea combination as commercial pharmaceutical preparation, and comparable as the example 10 of a comparison which is 5% urea combination pharmaceutical preparation which has not blended the scrub.

[0080]

[Effect of the Invention] Since the configuration of external preparations according to claim 1 exfoliates the horny layer or membrane which is as above-mentioned and bars the percutaneous absorption of a drug by blending a scrub or gives a minute blemish, it has outstanding transderma or transmucosal absorption nature, and, for this reason, can offer the external preparations which have a curative effect higher than the external preparations which do not blend the conventional scrub. Furthermore, since exfoliation or the minute blemish of a horny layer or membrane is very slight, most skin irritation is not accepted but can offer external preparations with safety higher than the external preparations using penetration enhancer.

[0081] The configuration of external preparations according to claim 2 is as above-mentioned, since it uses an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea as a drug, it has an improvement of antifungal, an antipruritic analgesic action, resolution and/or an analgesic action, or xerosis cutis and a therapy operation, respectively, and it has outstanding transderma or transmucosal absorption nature, and does not almost have skin irritation, and can offer external preparations with high safety.

[0082] The configuration of external preparations according to claim 3 is as above-mentioned, and does so much more effectively all the effectiveness of above-mentioned claim 1 or the external preparations of 2.

[0083] Since the configuration of the approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of a drug according to claim 4 exfoliates the horny layer or the membrane which is as above-mentioned and bars the percutaneous absorption of a drug by blending a scrub or gives a minute blemish, according to this approach, it has outstanding transderma or transmucosal-absorption nature, and, for this reason, can offer the external preparations which have a curative effect higher than the external preparations which do not blend the conventional scrub. Furthermore, according to this approach, since exfoliation or the minute blemish of a horny layer or membrane is very slight, it does not almost have skin irritation and can offer external preparations with high safety.

[0084] The configuration of the approach of increasing the transderma or transmucosal absorption nature of a drug according to claim 5 is as above-mentioned, since it uses an antifungal, local anesthetic, an antiphlogistic sedative drug, or a urea as a drug, according to this approach, it has an improvement of antifungal, an antipruritic analgesic action, resolution and/or an analgesic action, or xerosis cutis and a therapy operation, respectively, and it has outstanding transderma or transmucosal absorption nature, and does not almost have skin irritation, and can offer external preparations with high safety.

---

[Translation done.]